

VU Research Portal

SCAP in glia-neuron interactions

Camargo, N.K.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Camargo, N. K. (2013). *SCAP in glia-neuron interactions*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

8. SAMENVATTING

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft tot doel meer inzicht te verschaffen in de rol van gliaal lipidenmetabolisme in het functioneren van het zenuwstelsel, en meer specifiek in de rol van neuron-glia interacties in myelinisatie en synaps functie. Dit onderzoek richt zich daarbij op sterol regulatory element-binding protein (SREBP) transcriptie factoren als regulators van lipidenmetabolisme in glia cellen.

Lipiden fungeren als bouwstenen voor celmembranen en beïnvloeden de vorming en functie van membranen, zoals de myeline membranen en synaps membranen in het zenuwstelsel. Daarnaast fungeren lipiden als bouwstenen voor hormonen, ontstekingsfactoren en neurotrofe factoren, die een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van het brein en synaptische transmissie. Het zenuwstelsel is gescheiden van de bloedsomloop door de bloed-hersenbarrière en de bloed-zenuwbarrière, en wordt daarom ten aanzien van lipidenmetabolisme als autonoom beschouwd. Defecten in lipidenmetabolisme leiden dan ook vaak tot gebrekkige ontwikkeling van het zenuwstelsel, zoals bij Smith-Lemli-Opitz syndroom (SLOS) en ziekte van Niemann Pick type C (NPC), en zijn ook geassocieerd met neurodegeneratieve ziektes, zoals multiple sclerose en de ziekte van Huntington, Alzheimer en Parkinson. Terwijl neuronen een lage activiteit hebben in lipiden synthese hebben glia cellen juist een hoge activiteit in lipiden synthese en secretie, in ieder geval *in vitro*. Of glia cellen ook lipiden afgeven aan neuronen *in vivo* en daarbij de functie van neuronen reguleren diende nog onderzocht te worden.

In hoofdstuk 1 geef ik een overzicht van de literatuur over glia cellen als lipidenleveranciers van het zenuwstelsel en postuleer daarbij een belangrijke rol voor SCAP-gemedieerde SREBP activatie als de voornaamste route voor lipidenproductie in gliacellen, vergelijkbaar met de situatie in levercellen waar SCAP/SREBP de expressie reguleren van enzymen betrokken bij de synthese van cholesterol en vetzuren.

Cholesterol en enkelvoudig onverzadigde vetzuren zijn belangrijke componenten van myeline, een veelvoudige gelaagde gliamembraan die om een axon heen is gewikkeld en daarbij de snelheid van de zenuwimpulsgeleiding verhoogd. In hoofdstuk 2 hebben we de rol van SCAP/SREBPs in myelinisatie door Schwann cellen in het perifere zenuwstelsel (PZS) experimenteel bepaald. Hiertoe hebben we SCAP specifiek gedeleteerd in Schwann cellen met behulp van cre/lox technologie. Dit heeft geleid tot congenitale hypomyelinisatie van de

perifere zenuw, daarmee hebben we aangetoond dat de SCAP/SREBP route noodzakelijk is voor myeline-lipidensynthese door Schwann cellen. Daarnaast vonden we dat myelinisatie verbeterde bij het ouder worden van de muizen doordat Schwann cellen extracellulaire lipiden opnemen. We concluderen dat SCAP functie in Schwann cellen noodzakelijk is voor het in de tijd goed verlopen van myeline synthese en dat extracellulaire lipiden een defect in myelinisatie als gevolg van verstoorde endogene lipidensynthese kan verhelpen. De bron van extracellulaire lipiden die bijdragen aan myeline-membraansynthese in het PZS moet nog worden bepaald, maar mogelijk zijn deze lipiden afkomstig van de bloedsomloop of van andere cellen uit het endoderm, zoals fibroblasten of niet-myeliniserende Schwann cellen.

In het centrale zenuwstelsel (CZS) hebben we laten zien, met behulp van een transgene muis (GFAP-SCAP) waarin de functie van SCAP is uitgeschakeld (hoofdstuk 3), dat myelinisatie door oligodendrocyten zelfs afhankelijk is van extracellulaire lipiden (hoofdstuk 4). In hoofdstuk 3 laten we zien dat SCAP deletie in astrocyten een vroegtijdige dood en motorische problemen geeft, waaronder paroxysmale dyskinesia, een vorm van motorische afwijking die gekarakteriseerd wordt door plotselinge niet-controleerbare choreatische bewegingen. Anatomische analyse van de hersenen van deze dieren laat microcephaly zien. In hoofdstuk 4 beschrijven we dat deze microcephaly het meest aanwezig is in de witte stof van GFAP-SCAP dieren, en wordt veroorzaakt door hypomyelinisatie. Een belangrijke vinding daarbij is dat een hoog-vet dieet, verrijkt in cholesterol en enkelvoudig onverzadigde vetzuren, de problemen in hypomyelinisatie, de voortijdige dood en de motorische problemen sterk verminderd. We concluderen daarom dat CSZ myelinisatie door oligodendrocyten afhankelijk is van de opnamen van extracellulaire lipiden afkomstig van astrocyten en/of de bloedsomloop.

Astrocyte-lipiden kunnen mogelijk ook een rol spelen in synaps vorming en functie. Synaptische membranen zijn verrijkt in zowel cholesterol als in onverzadigde vetzuren, die volgens gepubliceerde studies mogelijk afkomstig zijn van astrocyten, tenminste *in vitro*. In hoofdstuk 5 hebben we onderzocht wat het effect is van lipidendepletie op functie van de hippocampus. Voor GFAP-SCAP muizen, die in de hippocampus een SCAP deletie hebben in zowel astrocyten als in een gedeelte van de granulaire neuronen, vonden we een sterk afgenomen LTP inductie en verminderde context-afhankelijke angstconditionering, wat laat zien dat hippocampale functie afhankelijk is van endogene lipiden synthese.

Tenslotte, veel van de symptomen van GFAP-SCAP muizen zijn relevant voor humane patiënten met verstoord lipidenmetabolisme, zoals bij SLO, de ziektes van NPC en Huntington, en bij multiple sclerosis. Dit geeft aan dat ons model een belangrijke bijdrage kan leveren aan inzichten in de consequenties van lipidendeficiëntie in de hersenen, en in het bijzonder in de mogelijkheden van lipidensupplementatie om deze ziektes therapeutisch te behandelen.